

(51) Int.Cl. ⁶	識別記号	序内整理番号	F I
A 6 1 K 47/36	A	7433-4C	
9/20	D	9455-4C	

審査請求 未請求 予備審査請求 有 (全 26 頁)

(21) 出願番号 特願平6-520457
 (36) (22) 出願日 平成6年(1994)3月22日
 (85) 翻訳文提出日 平成7年(1995)9月22日
 (86) 国際出願番号 P C T / C A 9 4 / 0 0 1 6 3
 (87) 国際公開番号 W O 9 4 / 2 1 2 3 6
 (87) 国際公開日 平成6年(1994)9月29日
 (31) 優先権主張番号 0 8 / 0 3 7 , 1 1 9
 (32) 優先日 1993年3月25日
 (33) 優先権主張国 米国 (U S)

(71) 出願人 ラボファーム・インコーポレーテッド
 カナダ国、ジェイ7イー・1エム5、ケベック、サントーテレーズ、リュ・ブレインビル・エスト 140
 (72) 発明者 カルティリエ、ルイ
 カナダ国、エイチ8ダブリュ・5エル4、ケベック、ピーコンズフィールド、カークウッド 58
 (72) 発明者 マティースク、ミルシア・エー
 カナダ国、エイチ3イー・1ビー5、ケベック、ベルダン、アベラード 470、アバートメント 1エー
 (74) 代理人 弁理士 鈴江 武彦 (外3名)
 最終頁に続く

(54) 【発明の名称】 錠剤のバインダー／崩壊剤としての架橋アミロース

(57) 【要約】

本発明は、固形投薬ユニット（薬学的、およびその他）の製造に関する。より詳しくは、本発明は錠剤のバインダーおよび崩壊剤として用いるための、特定の架橋度を有する架橋アミロースの粉末に関する。

【特許請求の範囲】

1. 活性成分およびバインダー／崩壊剤を含む混合物を直接圧縮することにより得られる錠剤であって、該バインダー／崩壊剤は、100グラムのアミロースに対して約6グラムから約30グラムの架橋剤で架橋された架橋アミロースであり、且つ該架橋アミロースは、35重量%を超えない量で錠剤中に存在することを特徴とする錠剤。

2. 錠剤中に存在する前記架橋アミロースの量が、5重量%から25重量%である請求項1に記載の錠剤。

3. 錠剤中に存在する前記架橋アミロースの量が、10重量%から20重量%である請求項2に記載の錠剤。

4. さらに少なくとも1種類追加の賦形剤をも含む、請求項1ないし3のいずれか1項に記載の錠剤。

5. 前記追加の賦形剤が、フィラーおよび潤滑剤からなる群より選ばれる請求項4に記載の錠剤。

6. 前記架橋剤がエピクロロヒドリンである請求項1ないし5のいずれか1項に記載の錠剤。

7. 前記活性成分が薬物である請求項1ないし6のいずれか1項に記載の錠剤。

8. 前記錠剤が、噛むことのできる形態のものである請求項1ないし7のいずれか1項に記載の錠剤。

9. 前記錠剤が、37℃の水中において90秒以内に崩壊する請求項1ないし8のいずれか1項に記載の錠剤。

10. 前記架橋アミロースが、100グラムのアミロースに対して約15グラムの架橋剤で架橋された架橋アミロースで

ある、請求項1ないし9のいずれか1項に記載の錠剤。

【発明の詳細な説明】錠剤のバインダー／崩壊剤としての架橋アミロース

〔発明の分野〕

本発明は、直接圧縮により製造される錠剤のバインダーおよび／または崩壊剤（disintegrant）として用いられる、特定の架橋度の架橋アミロース粉末に関する。

〔発明の背景〕

製薬産業において、錠剤は最も有利な薬剤投与の形態と考えられている。包装などの取扱いは、薬品に対してなされる通常の作業であり、このことから錠剤とすることが好ましいこととなる。加えて錠剤は、魚餌、植物成長調節剤、殺虫剤、除草剤などの医薬以外の分野でもしばしば用いられる。

これらの錠剤は、それに関係のある製造工程及び該製造工程に続く包装などの取扱い操作という点で、優れた機械的特性を示すものでなくてはならない。その最も重要な機械的特性は、硬度（hardness）および抗粉碎性（the resistance to friability）である。これらの特徴は互いに極めて関連し合ったものである。と言うのは、錠剤の硬度を大きくすることは、一般的に錠剤の粉碎性（friability）を小さくすることとなるからである。硬度という術語は、輸送及び貯蔵時に加わる応力及び歪み（stresses and strains）に対する錠剤の耐久性（resistance）を意味する。これについて、通常は「錠剤の直径方向に圧縮力（compressional force）を加えた場合に、

該錠剤がちょうど粉碎されるときの前記圧縮力」として定義される粉碎強度（crushing-strength）が計測される（次の文献を参照；Brook et al., J. Pharm. Sci., 1968, 57, 481-484）。錠剤の硬度が不十分な場合、すなわち粉碎強度の値が低すぎれば、錠剤は砕けやすい。繰り返し衝撃を受ける取扱いの際には特に砕けやすい。さらに、ひどく脆いものでは、錠剤の粉塵発生（dusting）及び砕け（crumbling）が発生し、結果として有効成分服用量の減少及び錠剤の外観が損なわれることがある。

かように、錠剤の製造には上記の2つの性質の最適化が必要である。薬剤成分

の速やかな放出が求められているのであれば、錠剤はまた、体内においても体外においても許容可能な崩壊特性 (disintegration characteristics) を有さねばならない。

錠剤を製造するための最も単純で且つ最も経済的な方法は、全成分を均一に分散して直接圧縮することである。この方法は、打錠器 (a tablet punch) 中での粉末圧縮であり、一種類以上の活性成分と、フィラー、バインダー、崩壊剤および潤滑剤などの成分の少なくとも一種類以上とをドライミックスした直後に行われる。

塩化ナトリウム、ショ糖、サリチルアミド、ヘキサメチレンテトラミンなどの物質は、それらの乾燥物を単独で用いても、従来の打錠器 (tablet punch) により直接圧縮することにより、凝結した圧縮塊 (a coherent and compact mass) となる。しかしながら、活性成分の多くは、薬物粒子が結合し

て錠剤中に保持されるためには結合剤 (a binding agent) を必要とする。そのような結合剤は、圧縮されてできた錠剤の強度を高め、粉碎性を低下させて錠剤の外観及び機械的特性を向上させる。適切な結合剤とは、流動性を有し、混合が容易であり、加えて化学的に不活性で、かつ無毒なものである。現在用いられている従来技術のバインダーには、微結晶性セルロース (アビスル (Avicel) PH-101TM および PH-102TM)、ポリビニルピロリドン (コリドン (Kollidon)TM、プラスドン (Plasdone)TM)、コーンスターチ、コムギデンプン、ジャガイモデンプン、加工デンプン、ゴムなどがある。これらの原料は全て、直接圧縮においては通常、最低でも20%の含有比率で用いられる。

錠剤が体液のような液体と接触する際の崩壊率 (disintegration) は重要である。特に薬剤を急速に放出すべきであれば、錠剤は速やかに、個々の粒子に分散する必要がある。その場合、錠剤は薬物が有効血中濃度レベルに達するように、速やかに崩壊しなくてはならない。

錠剤の速やかな崩壊 (disintegration) が必要な場合には、崩壊剤が加えられる。有効な崩壊剤は、錠剤の物理的な一体性の破壊を促進する作用剤である。典型的な崩壊剤には、コーンスターチ、ゼラチン化デンプン (StarchTM)、た

例えばグリコール酸デンプンナトリウム塩（PrimojelTM）のような加工デンプンが含まれる。

1991年10月31日出願されて本件と共に係属中である米国特許出願第787,721号には、1から10の架

橋度を有する架橋アミロースが開示されている。これは、薬物と混合した場合に徐放性を有する。しかしながら上記の徐放性は、錠剤中の架橋アミロース量が40重量%を超えないかぎり現れない。

ショートラ（Short et al.）は、米国特許第3,622,677号において、修飾および／または架橋されたデンプンから構成されたバインダー／崩壊剤を開示している。しかしながら、これら物質のバインダーとしての特性は極めて低い。このことは、錠剤中にかなりの量のバインダーが存在する必要があることを意味する。。

トルビアーノ（Trubiano）は、米国特許第4,369,308号において、加工デンプンの崩壊剤としての使用について記載している。しかし、それらのデンプンはバインダーとしての特性に乏しい。

例えば、微結晶性セルロース（アビセルPH-101TM およびアビセルPH-102TM）のように、バインダーと崩壊剤との両方の性質である結合性及び崩壊助長性を示すものもある。そして、多くのバインダーおよび崩壊剤が存在するにもかかわらず、薬学研究者はこれまで、直接圧縮による錠剤の製造において、バインダーおよび／または崩壊剤として用いることができる改良された材料を開発するための努力を続けてきた。

〔発明の概要〕

本発明に従えば、錠剤の製造のための改良されたバインダ

ーが提供される。本発明のバインダーは、崩壊剤としても機能する。特に本発明のバインダーは、6から30の架橋度を有する架橋アミロースからなる。このバインダーは、直接圧縮のような従来技術による錠剤の製造に用いられる。

上記バインダーを含んだ錠剤もまた、本発明の範囲に包含される。これには、

噛み砕いて服用できる錠剤 (chewable tablet) も包含される。錠剤中の架橋アミロース濃度は、35重量%よりも低くなければならない。

〔図面の簡単な説明〕

図1は、5%の架橋アミロースを含む錠剤について、圧縮力 (compression strength) に対する硬度 (hardness) を表す図である。

図2は、15%の架橋アミロースを含む錠剤について、圧縮力に対する硬度を表す図である。

図3は、20%の架橋アミロースを含む錠剤について、圧縮力に対する硬度を表す図である。

図4は、25%の架橋アミロースを含む錠剤について、圧縮力に対する硬度を表す図である。

図5は、錠剤を8トン/cm²で加圧したときの、架橋度に対する硬度を表す図である。

図6は、バインダーとして20重量%のアビセルまたはCLA-15を含む錠剤について、圧縮力に対する硬度を表す図である。

図7は、バインダーとして25重量%のアビセルまたはCLA-15を含む錠剤について、圧縮力に対する硬度を表す図である。

〔発明の詳細な説明〕

アミロースの架橋は、文献に記載された周知の事項である。例えば、これはアルカリ性媒質中でアミロースにエピクロロヒドリンを反応させることにより行われる。アミロースの架橋には、2, 3-ジブロモプロパノール、エピクロロヒドリンのようないくつかの架橋剤を用いることができ、エピクロロヒドリンがより好ましい。最も好ましい架橋アミロースには、アミロース100g当たり6gから30gのエピクロロヒドリンで架橋させることにより得られるものが含まれ、これは、6から30の架橋度に相当する。

驚くべきことに、上記の架橋アミロースを、35重量%を超えない分量において活性成分及び必要に応じてフィラー、潤滑剤などのような従来からの錠剤賦形用添加剤とドライミックスすることにより、従来の打錠器 (tablet punchers)

中で直接圧縮して錠剤化が可能な配合物を調製できる。

本発明を例示するために、様々な架橋度の架橋アミロース、100メッシュの α 乳酸一水和物およびステアリン酸マグネシウムを含有する錠剤が調製された。そして、それら錠剤の粉碎強度 (crushing-strength)、粉碎性 (friability) 及び崩壊時間 (disintegration times) が調べられた。その結果、6から30の架橋度を有する架橋アミロースにおける結合特性及び崩壊特性 (disintegrating properties) が優れたもので

あることが判った。圧縮力 (compressional force)、架橋度および架橋アミロース濃度の影響についてもまた細心に調べられた。

架橋アミロース

アミロースは、デンプンから得られる天然物である。このデンプンは2成分の化合物で、 $\alpha-1, 4$ -グルコシド結合により結合したグルコースの繰り返し単位を有する、枝分かれのないポリグルコース鎖であるアミロース、及び $\alpha-1, 6$ -グルコシド結合による多くの分枝点を有する、枝分かれしたポリグルコース鎖であるアミロペクチンから構成される。

アミロースの架橋については、文献に記載された周知の事項である。例えば、これはアルカリ溶媒中でアミロースにエピクロロヒドリンを反応させることにより、所望の架橋を実施できる (Mateescu et al. in Analytical Letters, 1985, 18, 79-91, の記載を参照)。

本質的に、アミロースは水酸化ナトリウムのようなアルカリの溶媒中においては、55℃で膨潤する。これを完全にホモジェナイズした後、適当量の架橋剤を加えてさらに45分間ホモジェナイズし続ける。継続加熱時間は、反応で用いられる架橋剤の量により変動する。次いで、架橋アミロースゲルを酢酸で中和し、水/アセトンで洗浄し、純粋アセトンで乾燥する。最後に、この高分子の粉末は3時間空気に暴露して、密封ガラス容器に貯蔵する。

これら架橋アミロースの結合性は、この分野で広く用いら

れる微結晶性セルロース (アビスル PH-102^{III}) に比べて同等か、さもなけ

れば幾分優れてさえいる。この架橋アミロースは、優れた崩壊特性 (disintegrating properties) においてもまた有益であることを示す。したがって、錠剤中に上記の性質を有する賦形成分をさらに添加することを不要とする。

特筆すべきは、架橋アミロースの予期しない優れて高い結合特性が、架橋デンプンまたは架橋アミロペクチンでは見られなかったことである。この現象は基本的に、アミロースが枝分かれのない直鎖のポリグルコースであり、水素結合により会合し易いという事実に由来する。それに対して、アミロペクチンでは分枝鎖の存在により分子の再配列がなされず、これが結合特性に反映している。デンプンには75重量%より多くのアミロペクチンが含まれているため、普通はアミロースほどの効果は得られない。したがって、架橋アミロースを用いることにより、デンプンに比べて決定的に改善がなされる。

錠剤の調製

架橋アミロースの結合特性およびそれを含む錠剤の崩壊特性 (disintegrating properties) が研究された。この錠剤には、フィラーとしての100メッシュの α 乳酸一水和物、および潤滑剤としてのステアリン酸マグネシウムをも含有させた。この後者2種類の化合物は、製薬産業において現在用いられている。さらに、 α 乳酸一水和物は、結合特性にも崩壊

特性 (disintegrating properties) にも乏しいことは良く知られている (Bolhuis, Pharm. Weekblad, 1973, 108, 469-481)。ステアリン酸マグネシウムもまた、乳酸錠剤の粉碎強度 (crushing-strength) を低下させ、錠剤への水の浸透を妨げることによって、崩壊時間 (disintegration times) を長くすることが解っている (Lerk et al., Pharm. Acta Helv., 1977, 52 (3), 33-39)。使用した潤滑剤およびフィラーの結合特性および崩壊特性が乏しいことから、6から30の架橋度を有する架橋アミロースの結合特性及び崩壊特性が予想外に優れたものであることが例証される。

典型的には、100メッシュの α 乳酸一水和物と架橋アミロースとは、ターブラ (Turbura; 商品名) 振盪ミキサーで3分間混合された。次いで、ステアリン酸マグネシウムが加えられ、その混合物がさらに2分間激しく振盪された。

2、4、6および8トン/cm²の荷重を掛けた水圧プレス中での直接圧縮によって、それぞれ約400mgの重量の錠剤を得た。これらの錠剤は直径1.26cmで、厚さは約2.0から2.2mmであった。

錠剤の粉碎強度の定量

粉碎強度 (Lerk, 1977) は、錠剤硬度測定器 (ストロング・コップ・アーナー (Strong Kobb Arner) 社製、B124モデル) を用いて定量された。測定値はkgで示され、5回測定の平均を取った。

錠剤の粉碎性 (friability) の定量

粉碎性の指数は、粉碎計 (friabilitor) (ファーマテスト (Pharma Test) 社製、PTFR II型、ハインブルク、ドイツ) を用いて定量された。錠剤13個を該機器中で4分間 (25rpm) 振盪した。粉碎性指数 (friability index) は、下記の式により産出される：

$$I = (1 - M_b / M_a) \times 100$$

この式において、 M_a = 振盪前の錠剤重量；

M_b = 振盪後の錠剤重量。

錠剤の崩壊時間 (disintegration time) の定量

崩壊時間の定量は、USP XXの、コートされていない錠剤についての定量法<701>に従って、37℃の水1リットルを溶媒に用いて行った。

以下に示す例は本発明を例示するものであって、発明の範囲を限定するのではない。本発明の思想の範囲において、その他の変形がなされ得ることを当業者は当然に理解するであろう。

例1

架橋アミロースの合成 (CLA-6)：1kgのコーンアミロース (シグマケミカル社製、セントルイス) と、6Lの1N水酸化ナトリウム (55℃) とを、ホバルト (Hobalt; 商品名) A200-T遊星ミキサーで混合する。15分間ホモジ

エナイズしてから、50.8ml (60g, $d = 1.18 \text{ g/ml}$) の量のエピ

クロロヒドリンを徐々に加え、さらに45分間ホモジェナイズし続ける。次いで、得られたCLAゲルを酢酸で中和し、水/アセトン(60:40)をブフナー漏斗に3回流することにより洗浄する。最終工程では、得られた固形ゲルをブフナーフィルター上で直接、精製(pure)アセトンにより洗浄し、乾燥する。最終的に、このポリマーを3時間空気に暴露して、密封ガラス容器に貯蔵する。50ミクロン($=\mu\text{m}$)から250ミクロンの粒径画分(granulometric fraction)を選別し、以後のすべての実験で用いる。以下、このポリマーをCLA-6と称する。

上記以外のCLAポリマーを得るに当たっては、エピクロロヒドリンの量を110g、150gおよび300gに変更すること以外は厳密に上記と同様の条件を用いることにより、CLA-11、CLA-15およびCLA-30が得られる。図におけるCLA-0は、エピクロロヒドリンの添加がなされなかったことを除き、上記と同様にして原料の(native)アミロースが処理されたことを示す。

例2

100メッシュで篩分けされた α 乳酸一水和物および上記の例1で調製された架橋アミロースを、ターブラ振盪ミキサーで3分間混合した。次いで、ステアリン酸マグネシウムを加え、さらに2分間激しく振盪した。

錠剤の各成分の混合比を表1に示す。比較のためにアビセ

ルPH-102TM が用いられたが、その理由は、これが現時点で市場から入手し得る結合/崩壊(binding/disintegrating)剤の中では優れたもののひとつだからである。

表 1
錠剤の各成分の濃度

混合物 (試料番号)	乳酸 (%)	ステアリン酸マグネシウム (%)	CLA 含有量 (%)
1	99.8	0.2	0.0
2	94.8	0.2	5.0
3	84.8	0.2	15.0
4	79.8	0.2	20.0
5	74.8	0.2	25.0

2、4、6および8トン/cm²の荷重を掛けた水圧プレスでの直接圧縮により、それぞれ約400mgの重量の錠剤を得た。これらの錠剤は直径1.26cmで、厚さが約2.0から2.2mmであった。

例3

粉碎強度の測定結果を図1、2、3および4に示す。粉碎強度(kg)は、例1で調製された各CLA-nについて、圧縮力(t/cm²)に対してプロットされている。図1、2、3および4には、粉碎強度に対する圧縮力および結合剤の存

在の影響を明確に評価できるようにするために、バインダーを除いた乳酸錠剤の圧縮力に対する粉碎強度のプロットも合わせて示す。

図1に見られる通り、何のバインダーも含まずに、乳酸とステアリン酸マグネシウムとからできている錠剤はそれほど硬くもなく、壊れやすい(粉碎強度はすべて8.4kgを下回り、この値が得られるかぎりの最大値である)。さらに、圧縮力が8トン/cm²に高くなると、硬度(hardness)の著しい減少(2.7kg)が起きる。このことは、強い圧縮力が掛かると乳酸粒子が砕け、さらに細粒化していくことによるものである。

架橋アミロースの効果は、図1から図4において見られる通り、錠剤中にそれらが存在することにより、総じて硬度が大きくなることから明らかに示されて

いる。架橋アミロースの濃度が15%以上のときには、有益な効果が得られることが際だって明白である。従って、架橋アミロース濃度は、満足な錠剤硬度を得るための重要なパラメーターである。

錠剤硬度については、架橋アミロース濃度が同一な場合での架橋度の影響もまた重要なポイントとなる(図1から図4)。ポリマー濃度が15%以上のときには、圧縮力が8トン/cm²の場合を除いて、CLA-0は錠剤硬度に対してほとんど何の影響も及ぼさないことが判る。また、架橋度が15%のもの(CLA-15)で最適な結果が得られることも明らかである。圧縮力を8トン/cm²としてポリマーの濃度を变化させ、各濃度について架橋度に対する粉碎強度のプロットを

取ったところ、錠剤硬度における架橋度の効果がさらにはっきりと示された(図5)。いかなる場合でも、乳酸とステアリン酸マグネシウムとを含み、バインダーを含まない錠剤と比べると、約6から約30の範囲の架橋度を有する架橋アミロースは、錠剤硬度の向上をもたらす。従って、架橋アミロースの架橋度は、適切な錠剤硬度を獲得する上での決定的なパラメーターである。

最後に、CLA-15を含む錠剤を、アビセルPH-102TMを含む錠剤およびバインダーを含まない錠剤と比較した(図6及び図7)。20%または25%でバインダー(アビセルPH-102TMまたはCLA-15)を用いたときに、結合特性の明らかな向上がみられる。さらに、CLA-15がアビセルPH-102TMよりもはるかに優れた結合特性を示すことから、直接圧縮による錠剤の製造において、架橋アミロースが有効であることは明らかである。

例4

粉碎性試験の結果を表2に示す。明らかに、架橋アミロースは優れた結合特性を示し、極めて低粉碎性をもたらす。ここでも、CLA-15は池のCLAおよびアビセルPH-102TMに比較して、それらを上回る結合特性を示すことが明白である。架橋アミロース濃度の影響もまた明らかであり、バインダー濃度が高いほど錠剤の粉碎性は低い。以上の結果は、硬度についての実験(例3参照)で得られた結果と完全に一致する。

表 2
錠剤の粉砕性

バイゲ-5%	圧縮力 (トン/cm ²)			
	2	4	6	8
CLA-0	*	1.09	-	-
CLA-6	*	0.72	-	-
CLA-11	1.28	0.94	0.75	1.05
CLA-15	1.31	0.65	0.6	0.7
CLA-30	1.44	0.85	0.81	-
アビセル PH 102	1.31	0.64	0.67	-

バイゲ-15%	圧縮力 (トン/cm ²)			
	2	4	6	8
CLA-0	*	1.35	1.18	1.19
CLA-6	0.71	0.46	0.33	0.40
CLA-11	0.80	0.48	0.37	0.37
CLA-15	0.68	0.29	0.28	0.27
CLA-30	1.03	0.49	0.55	0.30
アビセル PH 102	1.78	0.42	0.33	0.33

バイゲ-20%	圧縮力 (トン/cm ²)			
	2	4	6	8
CLA-0	*	1.27	1.27	1.19
CLA-6	0.39	0.36	0.34	0.30
CLA-11	0.63	0.43	0.34	0.34
CLA-15	0.50	0.27	0.18	0.20
CLA-30	0.82	0.41	0.40	0.34
アビセル PH 102	0.69	0.34	0.31	0.29

バイゲ-25%	圧縮力 (トン/cm ²)			
	2	4	6	8
CLA-0	*	1.44	1.25	1.29
CLA-6	0.54	0.40	0.31	0.22
CLA-11	0.53	0.28	0.25	0.23
CLA-15	0.30	0.16	0.15	0.12
CLA-30	0.62	0.35	0.30	0.29
アビセル PH 102	0.57	0.31	0.23	0.22

* 錠剤中に全錠剤が破損した

例5

崩壊 (Disintegration) 試験の結果からは、錠剤中に20%で用いられたとき
には、CLA-15及びCLA-30の架橋アミロースがアビセルPH-102TMと同等
程度に優れたものであることが示された。圧縮力が2トン/cm²から8トン

g/cm^2 の範囲の場合、崩壊時間はすべて30秒から90秒の間である。異なる架橋度の架橋アミロースを様々なパーセンテージで含む混合物について崩壊時間を調べたところ、同様の結果が得られた。すなわち、崩壊時間は30秒から90秒の間の範囲であった。本発明の目的に用いる架橋アミロースは、上記で特定した条件に従って用いる限り、崩壊特性と共に結合特性をも有する。

例6

CLA-8および架橋アミロペクチン-8を、例1におけると同様の手順で合成した。そして、例2に示されているのと同じ条件で、 $8\text{トン}/\text{cm}^2$ の圧縮力において、CLA-8を20%含有する錠剤および架橋アミロペクチン-8を20%含有する錠剤を調製した。粉碎強度の値を表3に示す。

表 3
CLA-8、架橋アミロペクチン-8および100メッシュの乳酸
の粉碎強度の値

CLA-8 (20%)	架橋アミロペクチン - 8	100メッシュの乳酸
14.5	7.5	2.0
13.5	8.0	3.0
15.0	8.5	3.0
13.0	8.5	2.0
13.5	8.5	3.5
平均 = 13.9	平均 = 8.2	平均 = 2.7

表3は、CLAの結合能力が架橋アミロペクチンのそれに比べてはるかに優れていることを明瞭に示している。CLAの有益性は、架橋度が8という低さであっても優れている。デンプンにはアミロペクチンが多いので、CLAを使用すればデンプンを使用する場合に比べて改善が得られ、アミロースの働きが極めて重要であることが明らかになる。これはおそらく、アミロースの完全に分枝のない構造が、水素結合による安定化を可能とすることによるものであろう。

熟練者であれば、架橋アミロースの架橋度及び濃度を適切に選択して、直接圧

縮により、固く、砕けず、かつ水性溶媒

中で十分な崩壊性を示す錠剤を製造するのに十分な処方的配合できることは明らかである。

以上、特定の態様に即して本発明を説明したが、さらなる改良が可能であるものと理解されるべきである。そして、本出願は、一般に本発明の原理に従ういかなる変形、利用または適用をも包含すると共に、また本発明が属する技術において公知または慣用されており、またこの明細書に記載され、かつ添付の請求の範囲に含まれる基本的な特徴に適用され得るものである限り、本出願の開示からの如何なる逸脱をも含むものである。

【図1】

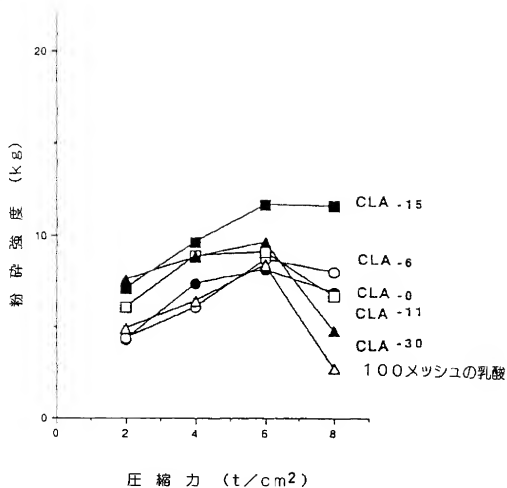


FIGURE 1. 粉 碎 強 度 VS 圧 縮 力

(架橋アミロースを5%含有する錠剤)

【図2】

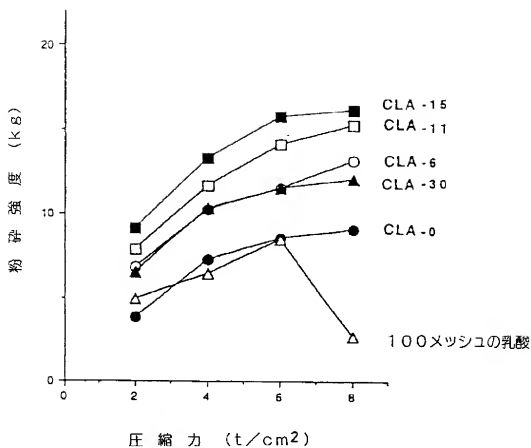


FIGURE 2. 粉砕強度 VS 圧縮力

(架橋アミロースを15%含有する錠剤)

【図3】

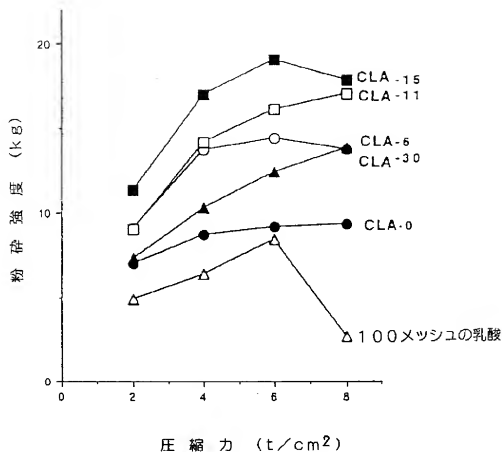


FIGURE 3. 粉碎強度 VS 圧縮力

(架橋アミロースを20%含有する錠剤)

【図4】

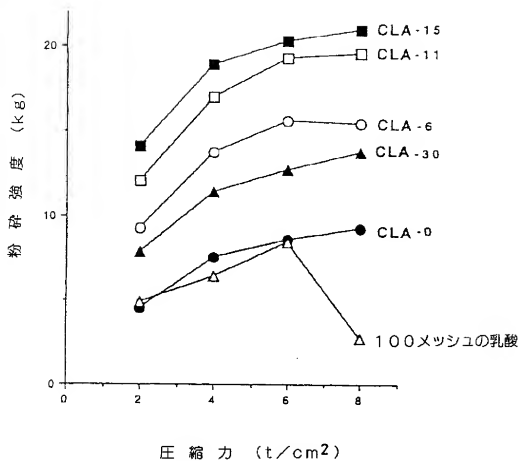


FIGURE 4. 粉砕強度 VS 圧縮力

(架橋アミロースを25%含有する錠剤)

【図5】

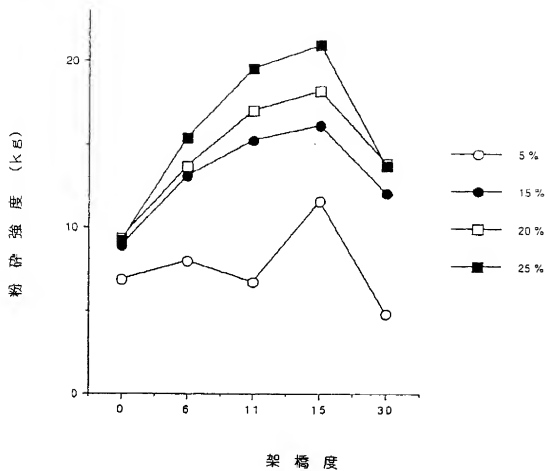


FIGURE 5. 粉碎強度 VS 架橋度

(8トン/cm²の圧縮力で圧縮され、かつさまざまなパーセンテージのCLAを含有する錠剤)

【図6】

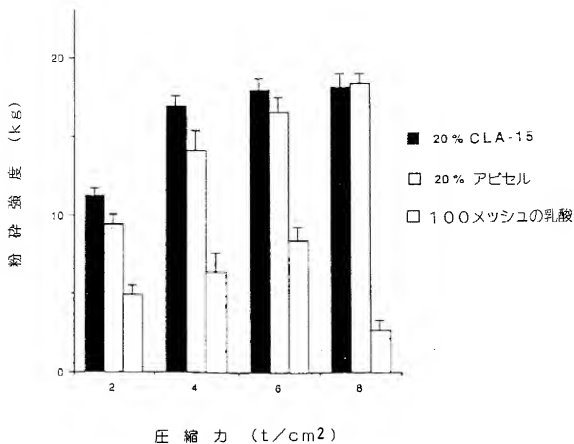


FIGURE 6. 粉 碎 強 度 VS 圧 縮 力

(20%のCLA-15、20%のアビセルPH-102を含有する錠剤
または100メツシユのα乳酸-水和物のみの錠剤)

【図7】

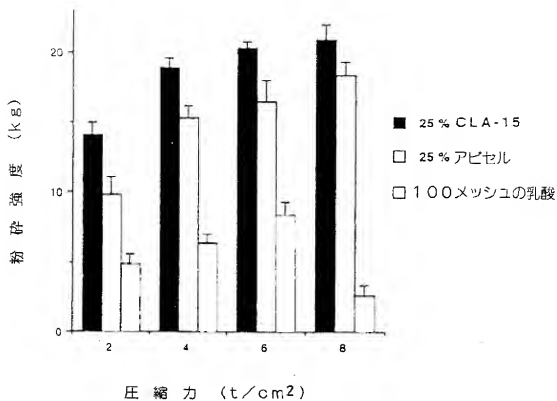


FIGURE 7. 粉 碎 強 度 VS 圧 縮 力

(25%のCLA-15, 25%のアビセルPH-102を含有する錠剤
または100メツシュのα乳酸-水和物のみの錠剤)

【国際調査報告】

INTERNATIONAL SEARCH REPORT		Inventor: PCT/CA 94/00163
A. CLASSIFICATION OF SUBJECT MATTER IPC 5 A61K9/26		
According to International Patent Classification (IPC) or to both national classification and IPC		
B. FIELDS SEARCHED Minimum documentation searched (classification system followed by classification symbols) IPC 5 A61K		
Documentation searched other than minimum documentation to the extent that such documents are included in the fields searched:		
Electronic data base consulted during the international search (name of data base and, where practical, search terms used)		
C. DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category*	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	EP, A, O 499 648 (NATIONAL STARCH AND CHEMICAL INVESTMENT HOLDING CORPORATION) 26 August 1992 see claims 1-3, 5, 8-12, 14, 17-19 see page 3, line 53 - line 56 see page 4, line 4 - line 5 see page 4, line 28 - line 29 see page 4, line 52 - line 55 see page 6, line 49 see page 6, line 53 - line 54 see page 6, line 57 - line 58 see page 7, line 17 - line 20 see example 1 --- -/-	1-10
<input checked="" type="checkbox"/> X	Further documents are listed in the continuation of box C.	<input checked="" type="checkbox"/> X Patent family members are listed in annex.
* Special categories of cited documents:		
<p>"A" document defining the general state of the art which is not considered to be of particular relevance</p> <p>"E" earlier document but published on or after the international filing date</p> <p>"L" document which may throw doubt on priority claim(s) or which is cited to establish the publication date of another citation or other special reason (as specified)</p> <p>"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or other means</p> <p>"P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed</p> <p>"T" later document published after the international filing date or priority date and not in conflict with the application but cited to understand the principle or theory underlying the invention</p> <p>"X" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered novel or cannot be considered to involve an inventive step when the document is taken alone</p> <p>"Y" document of particular relevance; the claimed invention cannot be considered to involve an inventive step when the document is combined with one or more other such documents, such combination being obvious to a person skilled in the art.</p> <p>"Z" document member of the same patent family</p>		
Date of the actual completion of the international search		Date of mailing of the international search report
27 May 1994		13.06.94
Name and mailing address of the ISA European Patent Office, P.O. Box 58, 8 Patentstrasse 2 NL - 2330 HW Rijswijk Tel.: (+31-70) 340-2040, Ex. 31 651 epo nl, Fax: (+31-70) 340-3016		Authorized officer Scarponi, U

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

 Int. Application No.
 PCT/CA 94/00163

C(Contraband) DOCUMENTS CONSIDERED TO BE RELEVANT		
Category *	Citation of document, with indication, where appropriate, of the relevant passages	Relevant to claim No.
Y	DATABASE WPI Week 9233, Derwent Publications Ltd., London, GB; AN 92-269220 (33) see abstract & CA,A,2 041 774 (UNIV. QUEBEC A MONTREAL) 28 May 1992 ---	1-10
Y	PROC. OF THE 19TH INTERNATIONAL SYMPOSIUM ON CONTROLLED RELEASE OF BIOACTIVE MATERIALS 1992 pages 30 - 31 V.LENAERTS ET AL. 'CROSSLINKED AMYLOSE TABLETS FOR CONTROLLED-RELEASE OF DRUGS' ---	1-10
A	US,A,3 622 677 (R.W.P.SHORT) 23 November 1971 cited in the application see the whole document -----	1-10

INTERNATIONAL SEARCH REPORT

Information on patent family members

Int. Application No.
PCT/CA 94/00163

Patent document cited in search report	Publication date	Patent family member(s)	Publication date
EP-A-0499648	26-08-92	DE-D- 69100804 DE-T- 69100804	27-01-94 14-04-94
CA-A-2041774	28-05-92	NONE	
US-A-3622677	23-11-71	NONE	

 フロントページの続き

(81)指定国 EP(AT, BE, CH, DE, DK, ES, FR, GB, GR, IE, IT, LU, MC, NL, PT, SE), OA(BF, BJ, CF, CG, CI, CM, GA, GN, ML, MR, NE, SN, TD, TG), AT, AU, BB, BG, BR, BY, CA, CH, CN, CZ, DE, DK, ES, FI, GB, HU, JP, KP, KR, KZ, LK, LU, LV, MG, MN, MW, NL, NO, NZ, PL, PT, RO, RU, SD, SE, SK, UA, UZ, VN

(72)発明者 デュモウリン、イープ
カナダ国、ジェイ3イー・2ビー7、ケベック、サント — ジュリー、コムトイス
1293

(72)発明者 レナーツ、バンサン
フランス国、エフ — 75017 パリ、モ
ケット 22